

Placebo og nocebo – potente krefter i psykologisk behandling

Borrik Schjødt

leder i Psykologforeningens fagutvalg for klinisk helsepsykologi

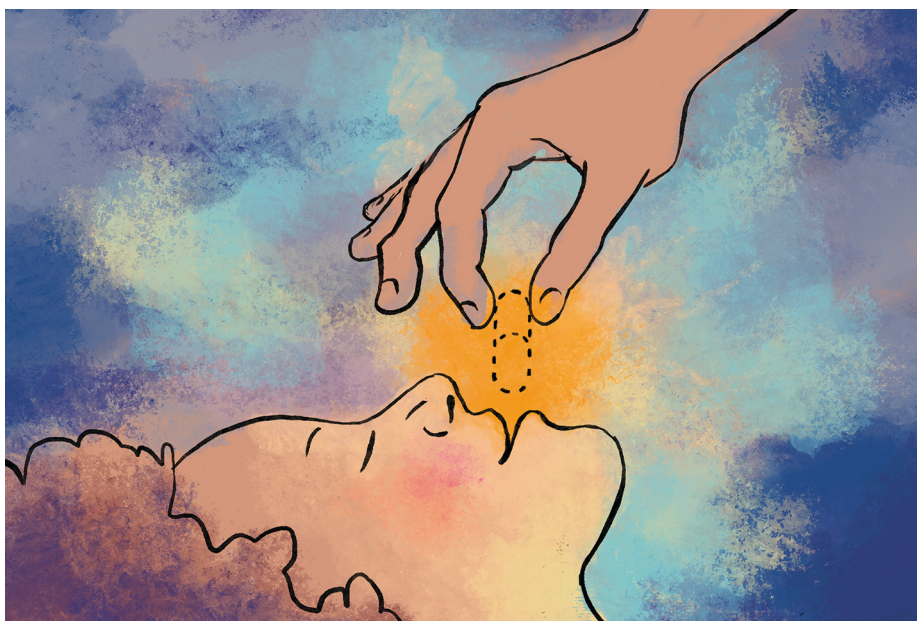
borrik.s@gmail.com

Arnstein Finset

arnstein.finset@medisin.uio.no

Kristin Bø

Psykologiske prosesser kan påvirke biokjemiske og nevropsykologiske prosesser. Klinikere kan gjøre nytte av kjennskap til fenomenet.



Mange forhold påvirker resultatet av en behandling. Placebo og nocebo er tiltak eller intervensjoner som i seg selv er antatt ikke å ha en effekt. Likevel ser vi at et placebo gjennom psykologiske mekanismer påvirker biokjemiske, neurologiske og fysiologiske prosesser på en gunstig måte, mens nocebo gjør tilsvarende på en ugunstig måte.

Placebo/nocebo-litteraturen gir derfor viktig innsyn i samspillet mellom psykologiske og kroppslige prosesser.

I denne artikkelen skal vi diskutere hvordan placebo- og noceboeffekter i vid forstand kan ha betydning for klinisk praksis. Vi vil gjennomgå de antatt mest sentrale mekanismene (forventninger, emosjoner og læring) og spesielt legge vekt på placebo- og nocebofenomener ved smertebehandling. Til slutt vil vi se nærmere på hvordan disse mekanismene kan utnyttes i psykologisk behandling.

Placebo som kontroll og behandling

Ordet placebo kommer fra latin, er avledet fra placere (behage) og betyr «jeg skal behage». Placebo kan anvendes på to forskjellige måter. I forskning kan placebo benyttes som en *kontroll* for å skille mellom effekt av en spesifikk intervensjon og *konteksten* for intervensjonen. Placebo kan også brukes som en *behandling* (Finniss, 2013).

Placebo som kontroll er kjent fra såkalte placebo-kontrollerte studier. Her får en gruppe pasienter et virksomt medikament, mens en annen gruppe får et placebo. Deltakerne i studien får på forhånd informasjon om at noen vil få virksom intervensjon, mens andre får placebo. Deltakerne vet ikke hvilke av disse de vil få.

Effekten av behandling under de ulike betingelsene i en placebokontrollert studie er vist i figur 1. Gruppen som får en virksom intervensjon, erfarer effekten av selve intervensjonen, men samtidig mulige effekter av behandlingskonteksten, for eksempel en lege som skaper en forventning hos pasienten. Utfordringen er at det er vanskelig å skille disse elementene fra hverandre. For å kunne gjøre dette skillet får noen pasienter et placebo i stedet for den virksomme intervensjonen. Hvis de likevel får en bedring, det vi kaller en placeborespons, har vi greid å skille ut det vi kan kalle en konteksteffekt, fra den spesifikke intervensjonseffekten. Men vi vet fortsatt ikke nøyaktig hva det er i denne konteksten som gir effekt.

I forskningen om placebo som en kontroll i placebo-kontrollerte studier forsøker en nettopp å kartlegge *hvilke* trekk i konteksten som gir en placeboeffekt. Kan det være legens kjønn eller atferd, eller er det formen eller fargen på en tablett som pasienten får? Er det trekk ved lege-pasientrelasjonen, og de ulike ritualene som setter ramme rundt behandlingen, og som kan sammenlignes med for eksempel ritualene til en sjaman (Benedetti, 2013). Eller kan pasienter bli påvirket av å få et medikament, selv om de ikke vet om det er «ekte» eller ikke?

Figur 1

Effekter ved placebokontrollerte studier

Merknad. Ved å gi et placebo fjernes den spesifikke medikamenteffekten, mens effekten av kontekst står igjen.

Et placebo kan også gis som et behandlingstilbud alene, for eksempel i form av en sukkerpille (Park & Covi, 1965) eller annen uvirksom behandling (Kaptchuk et al., 2008). Når et placebo på denne måten gis som behandling, vet behandleren og av og til også pasienten at den ikke har noen spesifikk biologisk effekt i seg selv. Likevel viser det seg at behandlingen kan ha effekt, som blant annet er vist i forskningen om Open Label Placebo (OLP) (von Wernsdorff et al., 2021; Spille et al., 2023), noe vi kommer tilbake til.

Placeboeffekt ved smertebehandling

Majoriteten av placebolitteraturen har vi fra studier på smertebehandling. En pioner på dette feltet var Henry Beecher, som satte placebo på dagsorden i moderne medisin. Han hevdet at 35 % responderer godt på placebo, og at placebo gjennomgående hadde ca. 30 % smertelindrende effekt. Beecher mente at placebo kan ha en god effekt ved behandling av subjektive plager på en rekke områder, men at det også er dokumentert toksisk effekt (Beecher, 1946). Fordi placebo utgjør en såpass stor andel av medisineffekter, argumenterte han for at placebo må brukes som kontroll ved utprøving av nye medikamenter. Undersøkelsene bør videre være blindet, og randomiserte, slik at placeboeffekter kan skilles fra medikamenteffekter (Beecher, 1955). I etterkant ble hans forskning kritisert, blant annet for ikke å ha sammenlignet med forløp der pasienten ikke har fått behandling (Kienle & Kiene, 1997). Senere studier har også vist at placeboeffekten varierer betydelig fra tilstand til tilstand, og på tvers av ulike behandlinger (Benedetti, 2016). Beecher har likevel hatt stor innflytelse på bruk av placebo i forskning.

I tillegg til smerte er det beskrevet placeboeffekt i studier av pasientpopulasjoner som Parkinsons sykdom, angst, ADHD, depresjon, astma og kreft, for å nevne noen (Colloca, 2019). I en Cochrane-review fra 2010 oppsummerte Hróbjartsson og Gøtzsche (2010) studier på placeboeffekt på en rekke kliniske tilstander. De fant en liten effekt av placebo på smerte, astma, kvalme og fobier, men ingen signifikant effekt på andre tilstander. I en senere review kritiserte Frisaldi et al. (2023) Hróbjartsson for hvilke kriterier de hadde valgt blant annet for måling av effekt. Frisaldi dokumenterte det de betegner som meningsfulle resultater på en rekke kliniske betingelser, blant annet smerte, Parkinsons sykdom, migrene, søvn, intellektuelt funksjonstap, depresjon, angst, demens, avhengighet, gynekologiske plager og ADHD. (Frisaldi et al., 2023).

Virkningsmekanismer

Placeboeffekten er mer enn bare en subjektiv opplevelse av bedring. Placeboeffekten kan beskrives som en prosess i tre trinn, som vist i figur 2. Første trinn er den påvirkningen pasienten eksponeres for. I studier med placebo som en kontrollbetingelse kan alle stimuli som opptrer i konteksten for en behandling, bidra til en placeboeffekt. I forskningen om placeboeffekter er målet å spesifisere hvilke trekk ved konteksten som har betydning.

Figur 2

Tre trinn i placebo- og noceboeffekter

Merknad. Arnstein Finset har laget modellen.

Andre trinn er det psykologiske nivået, pasientens vurdering og opplevelse av konteksten eller av det å få et placebo. Placeboeffekten er først og fremst psykobiologiske mekanismer. Trekk ved konteksten som behandlingen skjer i, eller kvaliteter ved et placebo som pasienten får, blir oppfattet av pasienten. Placeboeffekten er altså resultatet av pasientens persepsjon av selve behandlingen og av alle mulige trekk ved omgivelsene, som setter i gang en kognitiv og emosjonell prosessering. De viktigste psykologiske mekanismene er forventninger, emosjoner og betinging.

... manipulerte forventninger kan påvirke smerte både positivt og negativt

Tredje trinn handler om at disse psykologiske prosessene, sanseinntrykk som bearbeides kognitivt og emosjonelt, utløser fysiologiske prosesser som kan påvirke symptomer. Flere fysiologiske mekanismer for placeboeffekter er dokumentert. For eksempel er det vist at positive forventninger kan utløse naturlige endogene opioider som bidrar til smertereduksjon som en placebo-respons (Benedetti et al., 2022). En annen viktig mekanisme er stress. En pasient som eksempelvis får negativ informasjon relatert til behandlingen presentert på en klønede måte, kan reagere med en fysiologisk stressrespons som igjen bidrar til mer smerte, i dette tilfelle en noceborespons. I denne artikkelen behandler vi i hovedsak psykologiske faktorer (trinn 2).

Kognitive faktorer: forventninger

Positive forventninger er i dag betraktet som den mest sentrale mekanismen og er tatt med i flere definisjoner av placeboeffekt. Tilsvarende er negative forventninger sentrale for å gi en noceboeffekt.

Flere studier av smerte påført i laboratorium under kontrollerte betingelser har dokumentert at manipulerte forventninger kan påvirke smerte både positivt og negativt (Koyama et al., 2005). Vi vet for eksempel at positive forventninger er assosiert med aktivering av nucleus accumbens, som igjen aktiverer endogene opioider og derved bidrar til smertelindring (Benedetti et al., 2022). Også andre biokjemiske effekter kan utløses av forventninger, som endorfiner, endocannabinoider, oksytocin og serotonin (Pardo-Cabello et al., 2022). På den andre siden er det vist at negative forventninger kan hemme frigjøring av endogene opioider og endocannabinoider, og dermed motvirke smertelindring (Benedetti et al., 2013).

Forventninger kan påvirkes på mange ulike måter, både gjennom den kliniske settingen, hvordan pasienten får informasjon om behandlingen, tidligere erfaringer og pasient–behandler-relasjonen. En god illustrasjon på forventninger er forskjellen på effekt av smertelindrende midler/analgetika om de gis åpent eller skjult. Ved åpen administrasjon observerer personen at analgetika blir administrert. Ved skjult administrasjon injiseres analgetika av en maskin eller en sprøytepumpe, uten at personen observerer det som skjer. Åpen administrasjon medfører langt større smertelette enn skjult (Amanzio et al., 2001; Price et al., 2008). Hvis du vet at du får analgetika, har det større effekt enn hvis du ikke gjør det. Forventning om smertelette er antatt å utgjøre forskjellen mellom disse to betingelsene.

Til tross for en tilsynelatende enighet om at forventninger er sentralt i smertelindring, ser det ikke ut til å finnes noen konsensus om hvordan forventninger skal defineres. Flere har påpekt at forventninger har flere dimensjoner, og kan måles på ulike måter. Juhl Lunde et al. (2023) beskriver forventninger som en antakelse eller prediksjon om hva som kommer, og argumenterer for å dele begrepet i to: (1) sannsynligheten for at noe vil forekomme, og (2) forventet størrelse på en eventuell forekomst. Sagt på en annen måte: Vil behandlingen gi symptomlette, og i tilfelle hvor stor? I studier av forventninger er det åpenbart at disse to måtene å uttrykke forventninger på må undersøkes på forskjellige måter, og at det ikke er noen gitt sammenheng mellom dem.

Et annet spørsmål er graden av bevissthet om forventninger hos pasienten. Når vi i studier spør om pasienters forventninger, forutsetter vi at pasienten er bevisst på sine forventninger. I klinisk sammenheng er det imidlertid nærliggende å tenke at forventninger både kan være en uttrykt antakelse og en mer diffus fornemmelse som pasienten ikke selv er klar over eller setter ord på.

Bingel (2020) hevder at forventninger er påvirket både av psykologiske (for eksempel angst og stress), nevrobiologiske og kontekstuelle faktorer. Forventninger er med andre ord ikke noe enkelt begrep, og det er noe som påvirkes på mange ulike måter. At forventninger er et produkt av en rekke biopsykososiale faktorer, er en antakelse det er lett å slutte seg til.

En rekke studier har vist at negative forventninger nærmest kan oppheve effekten av analgetika. Omvendt kan positive forventninger bidra til økt placeboeffekt og smertelindring (Benedetti et al., 2013; Bingel, 2020).

Oppsummert ser vi en enighet om at forventninger er et sammensatt fenomen, og en viktig mekanisme ved placeboeffekter. Vi bør skille mellom forventninger om effekt og forventninger om størrelsen av effekten. Flere faktorer påvirker forventninger, og både angstreduksjon og betinging kan antas å være mellomliggende variabler.

Emosjonelle faktorer

Når positive forventninger kan bidra til placeboeffekter, kan det være et emosjonelt element i virkningsmekanismene. En positiv forventning bidrar ofte til en positiv emosjon som igjen kan bidra til symptomreduksjon, for eksempel ved smerte. Som vi skal komme tilbake til, kan en empatisk kommunikasjonsstil bidra til en positiv emosjonell respons hos pasienten, som igjen kan gi smertereduksjon.

En positiv forventning bidrar ofte til en positiv emosjon som igjen kan bidra til symptomreduksjon

Flere forskere har sett på forholdet mellom placeboeffekter og negative emosjoner, og da spesielt angst. Sternbach (1968) antok at placebo fungerer gjennom reduksjon av angst. Når pasienten tror at det blir satt inn tiltak mot en plage, senkes beredskapen, angsten blir mindre, og plagene reduseres. Undersøkelser av sammenhengen mellom angst og placebo er uklare. Placebo kan ifølge enkelte studier redusere angst, og i mindre grad også depresjon (Downing & Rickels, 1983). Andre har ikke klart å vise noen direkte sammenheng mellom placeboeffekt og redusert angst (Butler & Steptoe, 1986). I Cochrane-reviewen referert til over mener Hróbjartsson og Gøtzsche å vise at placebointervensjoner har liten effekt på angstnivå (Hróbjartsson & Gøtzsche, 2010). Senere oppsummeringer har imidlertid pekt på redusert angst som en viktig mediator (Flaten et al., 2013). Administrering av placebo kan bidra til forventning om smertelette, som medfører redusert engstelse, og i neste omgang ytterligere reduksjon av angst (Vase et al., 2005).

Det er også dokumentert at angst svekker placeboanalgesi (Aslaksen & Lyby, 2015; Colloca & Benedetti, 2007). Angst framstår altså som en viktig mellomliggende faktor, men ikke en mekanisme som alene kan forklare placeboeffekter. Redusert angst kan bidra til symptomlette ved mange tilstander, og redusert angst kan også legge til rette for økt placeboeffekt.

Læring ved betinging

Wickramasekera (1980) antok at placebo egentlig var betinget læring. Ved klassisk betinging assosieres en såkalt betinget stimulus til en aktiv stimulus. Når en sykepleier gir en pasient en sprøyte med smertestillende medisin, for eksempel morfin (ubetinget stimulus), vil pasienten assosiere den aktive substansen til både sprøyten, sykepleier og kanskje settingen det administreres i (betinget stimulus). For hver gjentatt administrasjon av smertestillende blir det dannet en sterkere assosiasjon mellom aktiv substans (morfin) og betingede stimuli (sykepleier, sprøyte, behandlingsrom). Gjennom denne prosessen vil betingede stimuli i seg selv kunne vekke den ubetingede responsen – smertelindring.

Gjentatt administrering av behandling medfører at responsen (symptomlette) kan bli knyttet til en betinget stimulus – den som administrerer behandlingen, til behandlingssituasjonen eller andre forhold. Etter hvert kan pasienten oppleve at nærvær av betinget stimulus i seg selv kan gi smertelindring.

Forbindelsen mellom placebo og læring er senere vist i flere forsøk. Voudouris et al. (1990) mente for eksempel å vise at klassisk betinging hadde større påvirkning på placeboeffekten enn forventninger. I senere tid har flere andre kommet med motforestillinger mot betinging som forklaring. Disse argumenterer imot at betinging kan forklare placebo, men mener at betinging kan bidra til å skape

forventninger (Price, 1999; Flaten, 2013). Andre har argumentert for at betinging kan være en av mange mekanismer som bidrar til en placeboeffekt (Benedetti et al., 2022; se også Price et al., 2008).

Open-label placebo og persepsjon

... en følelse av trygghet og positive forventninger kan fremme ønskede kroppslige endringer hos pasienten

Beecher (1955) hevdet at det ikke spilte noen rolle hva placebo var laget av, så lenge det ikke ble oppdaget som et placebo. Hans påstand er imøtegått av en serie undersøkelser der poenget nettopp er at placebo åpent presenteres som et ikke-virksomt tiltak. Park og Covi (1965) benyttet seg av det de kalte et Nonblind Placebo, så tidlig som i 1965. Pasienter med psykiske problemer ble åpenlyst gitt sukkerpiller, med beskjed fra behandler at man antok at det ville kunne hjelpe dem. De fleste var fornøyd med behandlingen, og ca. 2/3 ønsket å fortsette med pillene etter at behandlingen formelt var avsluttet. Studien er det første kjente eksempelet på det som er blitt kalt open-label placebo (OLP). I en annen kjent studie fra 2008 ble barn med ADHD gitt placebo med beskjed om at det var en ikke-aktiv medisin. Forfatterne konkluderte med at behandlingen ble godtatt av barn og foreldre, og var effektiv (Sandler & Bodfish, 2008). Da Kaptchuk publiserte en studie der man brukte OLP i behandling av irriterbar tarm, forkortet til IBS (irritable bowel syndrome) (Kaptchuk et al., 2010), fikk tilnærmingen ny interesse. I årene etter har det fulgt en rekke OLP-studier (von Wernsdorff et al., 2021; Spille et al., 2023).

En nyere systematisk oversikt og metaanalyse på OLP omfattet forskjellige tilstander – bl.a. ryggsmertor, ADHD, migrene, depresjon, IBS, kreftrelatert fatigue og hetetokter knyttet til overgangsalder (von Wernsdorff et al., 2021). Totalt elleve studier ble inkludert i denne kvantitative analysen, hvor forfatterne konkluderte at OLP har en god og signifikant effekt. Spille et al. (2023) så på OLP i eksperimentelle studier gjort på friske personer. De inkluderte 17 studier som bl.a. omhandlet smerte, stress, velvære, tristhet, kløe og angst i undersøkelses-situasjoner. De fant effekt av OLP på selvrappporterte mål, men ikke på objektive mål.

Empirien på OLP er begrenset, studiene er av varierende kvalitet, og de påviste effektene varierer. Likevel utfordrer foreliggende studier Beechers antakelse om at placebo kun er placebo så lenge personen ikke vet om det.

Prediktiv koding eller prosessering er foreslått som en mulig forklaringsmodell på hvorfor OLP har vist effekt (Ottén et al., 2017). Prediktiv koding forutsetter at hjernen ikke passivt mottar input, men aktivt forsøker å forutse hva som kommer til å skje. Når en person registrerer at det settes inn et tiltak, påvirker det sansingen. OLP innebærer to motstridende informasjonsbiter. Selv om personen på et bevisst nivå oppfatter at tiltaket ikke skal ha noen effekt, kan spontane og ubevisste prosesseringsmekanismer tre i kraft. Slike antakelser om effekt påvirker sansing av symptomer og naturlige endringer i symptomer på en måte som kan bidra til selvoppfyllende profetier.

Foreliggende forskning på OLP indikerer at forventninger er sentralt for forklaring av placebo- og noceboeffekt.

Placebo og klinisk praksis

Første kjente kliniske bruk av placebo som vi finner i medisinsk litteratur, er av den britiske legen William Cullen (1710–1790). Når han ikke hadde andre tilgjengelige muligheter, ga han behandling

han visste ikke hadde effekt. Han brukte ordet «placebo» om denne fremgangsmåten for å lindre og trøste alvorlig syke pasienter (Kerr et al., 2008). På 1950-tallet ble placebo til nød akseptert, dersom andre tiltak ikke var tilgjengelig (Anonymous, 1954).

Gaab (2023) hevder at placebo er psykoterapi, og at psykoterapi kan forstås som placebo. Utsagnet er knyttet til Open-Label Placebo, og støtter seg på Kirsch (2005), som hevder at «most psychotherapy is a placebo by definition» (Kirsch, 2005, s. 797).

I dag ser det ut til å være en enighet om at de viktigste psykologiske variablene med betydning for placeboeffekter er forventning, angst/emosjoner og læring ved betinging. Forventninger er antatt å ha størst betydning. Forventninger påvirkes av ulike psykologiske faktorer, sammen med betingingslæring, informasjon og kontekstuelle faktorer (Montgomery & Kirsch 1996; Juhl Lunde et al., 2023).

Fra et psykologisk perspektiv kan innsikt i hvilke mekanismer som er aktive, gi oss informasjon vi kan bruke når vi legger opp klinisk behandling. Kunnskapen kan vi bruke til å påvirke mekanismene til pasientens beste i behandlingen. Vi skal illustrere dette gjennom tre områder – terapeutisk relasjon, kommunikasjon og hypnose.

Relasjon og forventninger

Forventninger handler om mer enn en kognitiv innstilthet. Forventninger er prosesser og mekanismer som har en faktisk betydning for kroppslige og psykologiske forhold. Negative forventninger kan bidra til en noceboeffekt i form av uønskede bivirkninger eller uønskede biokjemiske og nevropsykologiske konsekvenser. Positive forventninger kan på den annen side bidra til gunstige biokjemiske og nevropsykologiske konsekvenser. Derfor er det viktig at vi legger godt til rette for positive forventninger i all behandling.

Lambert & Barley (2001) oppsummerte det de beskrev som de viktigste reviews av forskningslitteratur på psykoterapi-utbytte. Som et grovt estimat konkluderte de med at 40 % av terapeutiske effekter kan tilskrives utenom-terapeutiske forhold, 15 % den spesifikke metoden, 15 % forventninger og 30 % fellesfaktorer. Fellesfaktorer er først og fremst forhold knyttet til den terapeutiske relasjonen – som empati, varme, akseptering, terapeutisk allianse og konfidensialitet. Med andre ord utgjør den terapeutiske relasjon en betydelig del av behandlingseffekter. Norcross og Lambert har senere videreutviklet og supplert disse analysene (Norcross & Lambert, 2019), men står fremdeles fast ved at forventninger og fellesfaktorer forklarer en betydelig del av variansen i målte terapieffekter.

Betydningen av relasjon i terapi er gammelt nytt. Både Beck og Ellis viste at investering i en god terapeutisk relasjon er nødvendig for å drive endringsarbeid (Beck et al., 1979; Ellis, 1962). I psykoanalysen er den terapeutiske relasjonen – inkludert terapeutisk allianse, overføring og motoverføring og den reelle relasjonen – en sentral del av terapien (Gelso et al., 2019). At det er en sammenheng mellom relasjon og forventninger i terapi, er en selvfølge: En god terapeutisk relasjon legger grunnen for pasientens tillit til behandler, og en god tillit må vi anta gir økte forventninger.

I en systematisk oversikt viste Howick et al. (2018) at empati og det at behandler kommuniserer et positivt budskap, har en gunstig effekt på en rekke kliniske forhold. Posternak og Zimmerman (2005) viste i en metaanalyse at jo flere legebesøk en pasient hadde, jo større placeboeffekt ble målt i utprøving av antidepressiv medisin. Kaptchuk et al. (2008) viste hvordan økt vekt på empatisk relasjon og aktiv lytting ga betydelig bedre effekt av falsk akupunkturbehandling for pasienter med

irritabel tarm-syndrom. Kelley et al. (2014) viste i en systematisk oversiktsartikkel og metaanalyse at behandlingsrelasjonen hadde en liten, men signifikant effekt på utbytte av behandlingene.

Gjennom å bygge en god behandlingsrelasjon til pasienten økes muligheten til å bidra til positive forventninger og redusere negative forventninger, og derigjennom bidra til gode kroppslige endringer.

Kommunikasjon

En pasient fortalte at hun overraskende fikk følgende beskjed av legen sin: «Du har kreft. Vi skal gjøre så godt vi kan, men du må være forberedt på det verste.» Hun levde to år etter dette, og var hele tiden forberedt på det verste. Budskapet om at hun måtte være forberedt på det verste, ble en instruksjon som ga varige negative konsekvenser. En intervensjon som i utgangspunktet ikke burde ha noen effekt, satte i gang en serie negative responser som har likhetstrekk med *nocebo*.

Samspeilet mellom pasient og behandler er en viktig del av konteksten for enhver behandling, og flere studier har brukt et placebodesign for å studere effekten av både verbal og nonverbal kommunikasjon i konsultasjoner i helsetjenesten. Et eksempel er en studie av Kaptchuk et al. referert over (Kaptchuk et al., 2008). Ingen av pasientene fikk behandling som var ment å være virksom mot tilstanden deres (irritabel tarm). Pasientene som inngikk i studien, ble delt i tre grupper. Én gruppe pasienter ble satt på venteliste, mens de to andre gruppene fikk et placebo i form av en falsk akupunkturbehandling. Én av behandlingsgruppene fikk behandling av en behandler som var utpreget nøytral og formell, mens den andre fikk behandling av en behandler som tilbød godt tilrettelagt og pasientsentrert kommunikasjon etter en fast protokoll. De skulle vise spesiell interesse for pasienten, være opptatt av hvordan pasienten forstod sin sykdom, og skape positive forventninger om bedring. Behandlerne skulle vektlegge aktiv lytting og å holde en varm og empatisk holdning til pasienten. Pasientene i den tredje gruppen hadde vesentlig større bedring av sine symptomer enn pasientene i de øvrige gruppene. Funnene samsvarer godt med annen forskning på feltet. Både empatisk anerkjennelse av pasientens bekymringer og god, lett forståelig informasjon har vist sammenheng med symptombedring i flere studier (DiBlasi et al., 2001; Finset, 2013). Blant annet kan empatisk kommunikasjon påvirke fysiologiske faktorer forbundet med sykdom. Ved diabetes er det for eksempel vist en lavere forekomst av metabolske komplikasjoner (Del Canale et al., 2012) og bedre blodsukkerverdier (Hojat et al., 2011). For å fremme god kommunikasjon er det derfor viktig å trene opp helsepersonell gjennom systematisk kommunikasjonstrening.

Placebolitteraturen har vist at når behandleren skaper en følelse av trygghet og positive forventninger, kan dette fremme ønskede kroppslige endringer hos pasienten. God kommunikasjon bidrar også til å forebygge *nocebo*, ved å redusere negative forventninger og samtidig styrke pasientens oppmerksomhet på helsefremmende prosesser.

Hypnose – språk og relasjon

Behandlerne skulle vektlegge aktiv lytting og å holde en varm og empatisk holdning til pasienten

Hypnose er ikke en behandling i seg selv, men en tilnærming som brukes i sammenheng med mange behandlingsmetoder. Gjennom hypnose forsøker behandleren først å få personen inn i en transe, og deretter gi forslag eller suggesjoner om hva personen kan erfare, sanse, tenke eller gjøre. Ut over dette er det mange synspunkter på hva hypnose egentlig er, og hvordan det virker.

Hypnose handler blant annet om godt tilrettelagt kommunikasjon, det vil si hvordan behandler kan kommunisere for at det skal være større sjanser for at pasienten tar imot og følger suggesjonene. Derfor er språk slik det brukes ved hypnose, interessant. Kirsch (1994, 2023) omtaler hypnose som «a nondeceptive placebo», fordi hypnose produserer terapeutiske endringer gjennom å endre forventninger.

Noen grunnleggende prinsipper og teknikker kan enkelt overføres fra hypnose til samhandling med pasienter i andre sammenhenger. For å få en person i transe (induksjon) og deretter foreslå endringer (suggesjoner) er det vanlig å bruke et enkelt, positivt språk. Som hovedprinsipp er det viktig å forklare hva som skal skje, ikke hva som ikke skal skje. For eksempel er «ikke tenk på smerte» uheldig. Positive formuleringer om hva pasienten bør oppleve (behag, avspenning, ro, gode kroppsopplevelser), vil virke gunstigere (Lindheim, 2024).

Strategier for å få pasienten i transe handler som regel om å øke personens forventninger og positive opplevelser. Ett eksempel er yes-set (Erickson et al., 1976). Her stilles en serie spørsmål som pasienten typisk besvarer med «ja», som en forberedelse til å gå inn i transe eller komme med suggesjoner. «Er du nervøs for det som skal skje? Men du gleder deg kanskje til å bli ferdig? Ligger du forholdsvis komfortabelt? Kan du si ifra hvis det er noe vi skal endre på? Er du klar til å begynne?»

Hypnose handler om å stimulere forventninger – i en terapeutisk sammenheng først og fremst positive forventninger. I transearbeid rettes oppmerksomheten typisk mot det som fungerer, og som bidrar til generell trygghet. Med andre ord strategier som bygger på de samme mekanismene som er antatt aktive ved placebo – bruk av forventning, redusere angst gjennom å skape trygghet, bidra til gjentatte positive opplevelser og assosiere dette til en generell parasympaticus-aktivering.

Avslutning

Nyere placebolitteratur har vist at psykologiske prosesser som forventninger, betinging og persepsjon i en gitt kontekst kan påvirke biokjemiske og nevrologiske prosesser. Kroppslige og psykologiske prosesser er ikke atskilte, men går inn i hverandre og er ulike sider av samme sak.

Å bygge en god relasjon, bruke kjente og gode kommunikasjonstilnærminger og bruke erfaringer fra hypnose er eksempler på strategier som kan påvirke forventninger, persepsjon eller opplevelsen av det som skjer, og gi opphav til god læring, slik at det støtter opp om gunstige endringer og forebygger negative reaksjoner – forutsatt at det brukes på en fornuftig måte. Placebolitteraturen har vist oss hvor viktig det er med et bevisst forhold til kommunikasjon og relasjonsbygging i all behandling.

Merknad. Ingen oppgitte interessekonflikter

Referanser

- Amanzio, M., Pollo, A., Maggi, G. & Benedetti, F. (2001). Response variability to analgesics: a role for non-specific activation of endogenous opioids. *Pain*, 90(3), 205–215. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(00\)00486-3](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(00)00486-3)
- Anonymous. (1954). The humble humbug. *Lancet*, 264(6833), 321. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(54\)90245-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(54)90245-7)
- Aslaksen, P.M. & Lyby, P.S. (2015). Fear of pain potentiates nocebo hyperalgesia. *Journal of Pain Research*, 8, 703–710. <https://doi.org/10.2147/jpr.S91923>
- Beck, A.T., Rush, A.J., Shaw, B.F. & Emery, G. (1979). *Cognitive Therapy of Depression*. Guilford Press.
- Beecher, H.K. (1946). Pain in Men Wounded in Battle. *Annals of Surgery*, 123(1), 96–105. <http://dx.doi.org/10.1097/0000658-194601000-00008>

- Beecher, H.K. (1955). The powerful placebo. *Journal of the American Medical Association*, 159(17), 1602–1606. <https://doi.org/10.1001/jama.1955.02960340022006>
- Benedetti, F. (2013). Placebo and the new physiology of the doctor-patient relationship. *Physiol Rev*, 93(3), 1207–1246. <https://doi.org/10.1152/physrev.00043.2012>
- Benedetti, F. (2016). Beecher as Clinical Investigator: Pain and the Placebo Effect. *Perspectives in Biology and Medicine*, 59(1), 37–45. <https://doi.org/10.1353/pbm.2016.0022>
- Benedetti, F., Frisaldi, E. & Shaibani, A. (2022). Thirty Years of Neuroscientific Investigation of Placebo and Nocebo: The Interesting, the Good, and the Bad. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 62, 323–340. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-052120-104536>
- Benedetti, F., Thoen, W., Blanchard, C., Vighetti, S. & Arduino, C. (2013). Pain as a reward: changing the meaning of pain from negative to positive co-activates opioid and cannabinoid systems. *Pain*, 154(3), 361–367. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2012.11.007>
- Bingel, U. (2020). Placebo 2.0: the impact of expectations on analgesic treatment outcome. *Pain*, 161(Suppl 1), S48–S56. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001981>
- Butler, C. & Step toe, A. (1986). Placebo responses: an experimental study of psychophysiological processes in asthmatic volunteers. *British Journal of Clinical Psychology*, 25(Pt 3), 173–183. <https://doi.org/10.1111/j.2044-8260.1986.tb00693.x>
- Colloca, L. (2019). The Placebo Effect in Pain Therapies. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 59, 191–211. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010818-021542>
- Colloca, L. & Benedetti, F. (2007). Nocebo hyperalgesia: how anxiety is turned into pain. *Current Opinion in Anaesthesiology*, 20(5), 435–439. <https://doi.org/10.1097/ACO.0b013e3282b972fb>
- Del Canale, S., Louis, D.Z., Maio, V., Wang, X., Rossi, G., Hojat, M. & Gonnella, J.S. (2012). The relationship between physician empathy and disease complications: an empirical study of primary care physicians and their diabetic patients in Parma, Italy. *Academic Medicine*, 87(9), 1243–1249. <https://doi.org/10.1097/ACM.0b013e3182628fbf>
- Di Blasi, Z., Harkness, E., Ernst, E., Georgiou, A. & Kleijnen, J. (2001). Influence of context effects on health outcomes: a systematic review. *Lancet*, 357(9258), 757–762. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)04169-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04169-6)
- Downing, R.W. & Rickels, K. (1983). Physician prognosis in relationship to drug and placebo response in anxious and depressed psychiatric outpatients. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 171(3), 182–185. <https://doi.org/10.1097/00005053-198303000-00009>
- Ellis, A. (1962). *Reason and Emotion in Psychotherapy*. Lyle Stuart.
- Erickson, M.H., Rossi, E.L. & Rossi, S.I. (1976). *Hypnotic realities: The induction of clinical hypnosis and forms of indirect suggestion*. Irvington.
- Evers, A.W. M., Colloca, L., Blease, C., Annoni, M., Atlas, L.Y., Benedetti, F., Bingel, U., Büchel, C., Carvalho, C., Colagiuri, B., Crum, A.J., Enck, P., Gaab, J., Geers, A.L., Howick, J., Jensen, K.B., Kirsch, I., Meissner, K., Napadow, V., ... Kelley, J.M. (2018). Implications of Placebo and Nocebo Effects for Clinical Practice: Expert Consensus. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 87(4), 204–210. <https://doi.org/10.1159/000490354>
- Finniss, D. (2013). Historical Aspects of Placebo Analgesia. I L. Colloca, M.A. Flaten & K. Meissner (Red.), *Placebo and Pain* (s. 1–8). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-397928-5.00001-5>
- Finset, A. (2013). How Communication between Clinicians and Patients may Impact Pain Perception. I L. Colloca, M.A. Flaten & K. Meissner (Red.), *Placebo and Pain* (s. 243–256). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-397928-5.00024-6>

- Flaten, M.A. (2013). Placebo responses, antagonistic responses, and homeostasis. I L. Colloca, M.A. Flaten & K. Meissner (Red.), *Placebo and Pain: From Bench to Bedside* (s. 103–113). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-397928-5.00011-8>
- Flaten, M., Aslaksen, P. & Lyby, P. (2013). Positive and Negative Emotions and Placebo Analgesia. I L. Colloca, M.A. Flaten & K. Meissner (Red.), *Placebo and Pain: From Bench to Bedside* (s. 73–81). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-397928-5.00008-8>
- Frisaldi, E., Shaibani, A., Benedetti, F. & Pagnini, F. (2023). Placebo and nocebo effects and mechanisms associated with pharmacological interventions: an umbrella review. *BMJ Open*, *13*(10), e077243. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2023-077243>
- Gaab, J. (2023). Why psychotherapy is an open-label placebo and open-label placebos are psychotherapy. I L. Colloca, J. Noel, P.D. Franklin, C. Seneviratne, L. Colloca, J. Noel, P.D. Franklin & C. Seneviratne (Red.), *Placebo Effects Through the Lens of Translational Research* (s. 0). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/med/9780197645444.003.0018>
- Gelso, C.J., Kivlighan, D.M. & Markin, R.D. (2019). The Real Relationship. I J.C. Norcross & M.J. Lambert (Red.), *Psychotherapy Relationships that Work: Volume 1: Evidence-Based Therapist Contributions* (s. 351–378). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/med-psych/9780190843953.003.0010>
- Hojat, M., Louis, D.Z., Markham, F.W., Wender, R., Rabinowitz, C. & Gonnella, J.S. (2011). Physicians' empathy and clinical outcomes for diabetic patients. *Academic Medicine*, *86*(3), 359–364. <https://doi.org/10.1097/ACM.0b013e3182086fe1>
- Howick, J., Moscrop, A., Mebius, A., Fanshawe, T.R., Lewith, G., Bishop, F.L., Mistiaen, P., Roberts, N.W., Dieninytė, E., Hu, X.Y., Aveyard, P. & Onakpoya, I.J. (2018). Effects of empathic and positive communication in healthcare consultations: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the Royal Society of Medicine*, *111*(7), 240–252. <https://doi.org/10.1177/0141076818769477>
- Hróbjartsson, A. & Gøtzsche, P.C. (2010). Placebo interventions for all clinical conditions. *Cochrane Database of Systematic Reviews*(1). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003974.pub3>
- Juhl Lunde, S., Kirsch, I., Bingel, U., Büchel, C. & Vase, L. (2023). Expectations: What do we know and where do we need to go? I L. Colloca, J. Noel, P.D. Franklin, C. Seneviratne, L. Colloca, J. Noel, P.D. Franklin & C. Seneviratne (Red.), *Placebo Effects Through the Lens of Translational Research*. Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/med/9780197645444.003.0002>
- Kaptchuk, T.J., Friedlander, E., Kelley, J.M., Sanchez, M.N., Kokkotou, E., Singer, J.P., Kowalczykowski, M., Miller, F.G., Kirsch, I. & Lembo, A.J. (2010). Placebos without deception: a randomized controlled trial in irritable bowel syndrome. *PLoS One*, *5*(12), e15591. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0015591>
- Kaptchuk, T.J., Kelley, J.M., Conboy, L.A., Davis, R.B., Kerr, C.E., Jacobson, E.E., Kirsch, I., Schyner, R.N., Nam, B.H., Nguyen, L.T., Park, M., Rivers, A.L., McManus, C., Kokkotou, E., Drossman, D.A., Goldman, P. & Lembo, A.J. (2008). Components of placebo effect: randomised controlled trial in patients with irritable bowel syndrome. *Bmj*, *336*(7651), 999–1003. <https://doi.org/10.1136/bmj.39524.439618.25>
- Kelley, J.M., Kraft-Todd, G., Schapira, L., Kossowsky, J. & Riess, H. (2014). The influence of the patient-clinician relationship on healthcare outcomes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*, *9*(4), e94207. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0094207>

- Kerr, C.E., Milne, I. & Kaptchuk, T.J. (2008). William Cullen and a missing mind-body link in the early history of placebos. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 101(2), 89–92. <https://doi.org/10.1258/jrsm.2007.071005>
- Kienle, G.S. & Kiene, H. (1997). The powerful placebo effect: fact or fiction? *Journal of Clinical Epidemiology*, 50(12), 1311–1318. [https://doi.org/10.1016/s0895-4356\(97\)00203-5](https://doi.org/10.1016/s0895-4356(97)00203-5)
- Kirsch, I. (1994). Clinical hypnosis as a nondeceptive placebo: empirically derived techniques. *American Journal of Clinical Hypnosis*, 37(2), 95–106. <https://doi.org/10.1080/00029157.1994.10403122>
- Kirsch, I. (2005). Placebo psychotherapy: synonym or oxymoron? *Journal of Clinical Psychology*, 61(7), 791–803. <https://doi.org/10.1002/jclp.20126>
- Kirsch, I. (2023). Clinical hypnosis as a nondeceptive placebo: empirically derived techniques. *American Journal of Clinical Hypnosis*, 65(3), 246–257. <https://doi.org/10.1080/00029157.2022.2119023>
- Koyama, T., McHaffie, J.G., Laurienti, P.J. & Coghill, R.C. (2005). The subjective experience of pain: where expectations become reality. *Proceedings of the National Academy of Sciences U S A*, 102(36), 12950–12955. <https://doi.org/10.1073/pnas.0408576102>
- Lambert, M.J. & Barley, D.E. (2001). Research summary on the therapeutic relationship and psychotherapy outcome. *Psychotherapy: Theory, Research, Practice, Training*, 38(4), 357–361. <https://doi.org/https://doi.org/10.1037/0033-3204.38.4.357>
- Lindheim, M. (2024). Klinisk hypnose i møte med barn og unge på sykehus, *Tidsskrift for Norsk psykologforening*, 61(12), 941 - 946. [psykologtidsskriftet.no/fra-praksis/2024/11/klinisk-hypnose-i-mote-med-barn-og-unge-pa-sykehus](https://www.psykologtidsskriftet.no/fra-praksis/2024/11/klinisk-hypnose-i-mote-med-barn-og-unge-pa-sykehus)
- Montgomery, G. & Kirsch, I. (1996). Mechanisms of Placebo Pain Reduction: An Empirical Investigation. *Psychological Science*, 7(3), 174–176. <https://doi.org/10.1111/j.1467-9280.1996.tb00352.x>
- Norcross, J.C. & Lambert, M.J. (2019). Evidence-based psychotherapy relationships: The third task force. I J.C. Norcross & Lambert, M.J. (Red.), *Psychotherapy relationships that work: Evidence-based therapist contributions* (s. 1–23). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/med-psych/9780190843953.003.0001>
- Ongaro, G. & Kaptchuk, T.J. (2019). Symptom perception, placebo effects, and the Bayesian brain. *Pain*, 160(1), 1–4. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001367>
- Otten, M., Seth, A.K. & Pinto, Y. (2017). A social Bayesian brain: How social knowledge can shape visual perception. *Brain and Cognition*, 112, 69–77. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2016.05.002>
- Pardo-Cabello, A.J., Manzano-Gamero, V. & Puche-Canas, E. (2022). Placebo: a brief updated review. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 395(11), 1343–1356. <https://doi.org/10.1007/s00210-022-02280-w>
- Park, L.C. & Covi, L. (1965). Nonblind Placebo Trial: An Exploration of Neurotic Patients' Responses to Placebo When Its Inert Content Is Disclosed. *Archives of General Psychiatry*, 12(4), 336–345. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1965.01720340008002>
- Peerdeman, K.J., van Laarhoven, A.I. M., Keij, S.M., Vase, L., Rovers, M.M., Peters, M.L. & Evers, A.W. M. (2016). Relieving patients' pain with expectation interventions. *Pain*, 157(6), 1179–1191. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000540>
- Posternak, M.A. & Zimmerman, M. (2005). Is there a delay in the antidepressant effect? A meta-analysis. *Journal of Clinical Psychiatry*, 66(2), 148–158. <https://doi.org/10.4088/jcp.v66n0201>
- Price, D.D. (1999). *Psychological mechanisms of pain and analgesia*. IASP press.

- Price, D.D., Finniss, D.G. & Benedetti, F. (2008). A comprehensive review of the placebo effect: recent advances and current thought. *Annual Review of Psychology*, 59, 565–590. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.59.113006.095941>
- Sandler, A.D. & Bodfish, J.W. (2008). Open-label use of placebos in the treatment of ADHD: a pilot study. *Child: Care, Health and Development*, 34(1), 104–110. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2214.2007.00797.x>
- Spille, L., Fendel, J.C., Seuling, P.D., Göritz, A.S. & Schmidt, S. (2023). Open-label placebos—a systematic review and meta-analysis of experimental studies with non-clinical samples. *Scientific Reports*, 13(1), 3640. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-30362-z>
- Sternbach, R.A. (1968). *Pain: A psychological analysis*. Academic Press Incorporated.
- Vase, L., Robinson, M.E., Verne, N.G. & Price, D.D. (2005). Increased placebo analgesia over time in irritable bowel syndrome (IBS) patients is associated with desire and expectation but not endogenous opioid mechanisms. *Pain*, 115(3), 338–347. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2005.03.014>
- von Wernsdorff, M., Loef, M., Tuschen-Caffier, B. & Schmidt, S. (2021). Effects of open-label placebos in clinical trials: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*, 11(1), 3855. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-83148-6>
- Voudouris, N.J., Peck, C.L. & Coleman, G. (1990). The role of conditioning and verbal expectancy in the placebo response. *Pain*, 43(1), 121–128. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(90\)90057-k](https://doi.org/10.1016/0304-3959(90)90057-k)
- Wickramasekera, I. (1980). A conditioned response model of the placebo effect. *Biofeedback and Self-regulation*, 5(1), 5–18. <https://doi.org/10.1007/BF00999060>